

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 22/08/2018.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Mariana Franco Fragoso**

Efeitos da ingestão da polpa de açaí liofilizada (*Euterpe oleracea* Mart.) no processo de carcinogênese de cólon associada à colite em ratos Wistar

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Luis Fernando Barbisan

# Mariana Franco Fragoso

Efeitos da ingestão da polpa liofilizada de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) no processo de carcinogênese de cólon associada à colite em ratos Wistar

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Luis Fernando Barbisan

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5661

Fragoso, Mariana Franco.

Efeitos da ingestão da polpa de açaí liofilizada (*Euterpe oleracea* Mart) no processo de carcinogênese de cólon associada à colite em ratos Wistar. / Mariana Franco Fragoso. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Luis Fernando Barbisan  
Capes: 40105008

1. Açaí. 2. Polpa de frutas. 3. Carcinogênese. 4. Cólon (Anatomia) - Câncer. 5. Câncer - Quimioprevenção. 6. Colite.

Palavras-chave: Carcinogênese de cólon; Inflamação aguda; Polpa liofilizada de açaí; Quimioprevenção.



**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MARIANA FRANCO FRAGOSO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.**

Aos 22 dias do mês de fevereiro do ano de 2017, às 14:00 horas, no(a) Sala 05 da Central de Aulas 3 do IB/Botucatu - Unesp, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIS FERNANDO BARBISAN - Orientador(a) do(a) Depto. de Morfologia / IB/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ROBSON FRANCISCO CARVALHO do(a) Depto. de Morfologia / IB/Botucatu - Unesp, Profa Dra CAMILA RENATA CORREA CAMACHO do(a) Depto. de Clínica Médica/Unipex / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. LUCAS TADEU BIDINOTTO do(a) Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular (CPOM) / Hospital de Câncer de Barretos, Profa. Dra. JULIANA ELAINE PEROBELLI do(a) Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) / Campus Baixada Santista, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de MARIANA FRANCO FRAGOSO, intitulada **Efeitos da ingestão da polpa de açaí liofilizada (*éuterpe oleracea* Mart.) no processo de carcinogênese de cólon associada à colite em ratos Wistar**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: **A**, . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIS FERNANDO BARBISAN

Prof. Dr. ROBSON FRANCISCO CARVALHO

Profa Dra CAMILA RENATA CORREA CAMACHO

Prof. J.t. Dr. LUCAS TADEUBIDNO TOTO

Pro tá. Oia .:ft:MAN; ifJ, O E

## ***Dedicatória***

### ***A meus pais***

*Por estarem sempre presentes, por serem meu alicerce e por me apoiarem em todas as minhas decisões. Serei eternamente grata por tudo que fizeram por mim durante toda minha vida. Eu jamais teria chegado tão longe se não fosse pelo incentivo e amor incondicional de vocês dois EU AMO VOCÊS*

## **Agradecimentos**

A **Deus**, por ter me abençoado em todos os momentos, por sempre ter iluminado meu caminho, por ter me dado forças para superar a saudade, a ansiedade e todas as dificuldades desse período. Agradeço por ter me dado saúde e disposição para a realização de mais esta conquista

À **minha mãe Onélia**, pelo bom humor e por sempre ter uma palavra de carinho e força para me levantar nos meus piores dias. Por ser minha melhor amiga e estar sempre por perto quando eu preciso. Obrigada por tudo que fez por mim e meus irmãos. Você me ensinou a ser uma mulher de força e trabalhadora. Tenho muito orgulho de tê-la como minha mãe. Eu te amo muito Obrigada por tudo

Ao **meu pai Amauri**, minha primeira referência de Doutor que tive na vida. Obrigada pelas noites que sentou comigo para me ensinar Física e Química. Obrigada por sempre brigar comigo quando eu me mostro pessimista. Obrigada pelo incentivo e por acreditar na pessoa que sou. Sei que você não é muito de demonstrar, mas sinto todo o carinho que tem por mim. Tenho muito orgulho de dizer que sou sua filha Amo muito você

Aos meus irmãos **Matheus e Marina**, pela torcida, pelo carinho e pelas visitas que amenizavam a saudade e renovavam meu ânimo para continuar Amo vocês

À minha **Tia Nona**, pessoa bastante querida e especial em minha vida. Obrigada pelos banquetes em sua casa, por todo o carinho e torcida pela minha felicidade

A todos **meus tios e tias, primos e primas**. Obrigada pela torcida. Amo

*todos vocês*

*À **Vovó Adete** (in memoriam) e à **Vovó Zézé** (in memoriam), ao meu padrinho **Ari Fragoso** (in memoriam), ao meu **Tio Dudu** (in memoriam), que mesmo não estando mais presentes nesse plano, sei que torcem por mim e estão felizes com essa conquista. Eternas saudades*

*Ao meu namorado **Rodrigo Macedo**, por toda atenção, amor, cumplicidade, lealdade, amizade e carinho nesses últimos meses Você é muito importante na minha vida e estou muito feliz de compartilhá-la com você. Obrigada por me fazer uma mulher mais feliz Amo você, Gordo*

*À **Mellby** (in memoriam), porque simplesmente nunca vou esquecê-la*

*A "**Raninho**" (Honey) e **Alfredo**, cachorros da minha vida Agradeço pelos momentos de alegria, carinho e lealdade*

*Aos meus antigos amigos da UEPB, **George** e **Eline**, pela amizade, pelo incentivo, pelas longas conversas e apoio em todos os momentos. Obrigada por estarem sempre dispostos a me escutar, principalmente nos meus piores momentos. Saibam que nossa amizade significa muito para mim e que prezo bastante por ela. Amo vocês*

*Às minhas amigas de infância/adolescência, **Mariana Alves**, **Laise**, **Lais** e **Katiusca**. Obrigada por estarem sempre por perto. Que nossa amizade perdure para sempre Muito amor por todas*

*Aos amigos dos tempos de graduação da UEPB, **Uirá**, **Magna**, **Allyson**, **Aninha**, **Dani**, **Ribamar**, **Fernanda**, **Raoni**, **Badel**. Vocês são toppest Todo o sucesso do mundo para todos nós*



À **Rosângela**, dona do pensionato onde morei nos últimos 6 anos, por ter preenchido o papel de mãe em muitos momentos e cuidado de mim sempre que precisei, sem nunca hesitar.

À **Natália Silveira**, por estar ao meu lado desde 2011, quando chegamos perdidas nessa cidade. Obrigada pela amizade e por todos os momentos de diversão que passamos juntas. Só quem mora longe da família sabe como é importante esse tipo de companheirismo. Você é como uma irmã para mim e, com certeza, fez minha vida em Botucatu menos solitária. Amo você

À **Rafaela Polycarpo**, por estar sempre presente (mesmo com toda a distância) e por ser uma nova irmã em minha vida. Amo você

À todas as moradoras e ex-moradoras da “Vila do Chaves”, em especial **Aline Garbuglio** pela convivência, muitas vezes difícil, pelos momentos de descontração e pela amizade. A experiência de morar com pessoas tão diferentes foi extremamente enriquecedora. Obrigada pela paciência de aturar meu mau humor e minhas TPMs. Adoro você

À **Maísa Pinheiro**, pela amizade e por todas as risadas que demos juntas. Você é demais. Obrigada por toda força, principalmente nos momentos de incertezas sobre nosso futuro

Às minhas amigas botucatuenses **Fernanda** e **Camila**, pela amizade e todos os momentos de diversão durante todos esses anos.

**A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração.** Agradeço pela oportunidade de ter sido aluna desta casa. Serei eternamente orgulhosa de ter obtido meus títulos em tão renomada instituição.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Luís Fernando Barbisan**, um dos maiores exemplos de humildade que já vi na vida. Obrigada pela oportunidade de ter sido recebida em seu laboratório, por toda a paciência e por todo conhecimento compartilhado. Agradeço a confiança depositada em mim durante todos esses anos. Serei eternamente grata por todos os ensinamentos passados, não apenas como pesquisador, mas também como ser humano.

A toda a equipe do Laboratório de Carcinogênese Química e Experimental (**Joyce, Gisele, Guilherme, Nelci, Flavinha, Tony, Bruno, Muriele, Mariana Tablas, Renata**) pela ajuda no biotério e por todos os momentos descontração e comilança. Obrigada me deixarem fazer parte dessa família científica.

À **Profa. Dra. Camila Correa**, à **Profa. Dra. Cláudia Pellizon**, à **Profa. Dra. Daisy Salvadori**, à **Profa. Dra. Maeli Dal Pai** e ao **Prof. Robson Carvalho**. Obrigada a todos por disponibilizarem seus laboratórios para a realização de experimentos para este projeto e pelo acolhimento nos momentos de dúvidas experimentais e teóricas.

Aos **funcionários do Departamento de Morfologia e de Patologia**, e aos **funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu**, por todo auxílio.

Ao bioterista **Paulo César (PC)**, por todas as rotinas de biotério e sacrifícios.

À **Profa. Dra. Luciana Azevedo** (Universidade Federal de Alfenas) e à **Dra. Renata Galhardo Borguini** (Embrapa Agroindústria de Alimentos), pela realização das análises na polpa de açaí.

*À **Karen Johnston**, por ter se tornado uma mãe para mim em um outro país durante meu estágio nos EUA. Serei eternamente grata por ter aberto as portas da sua casa e me recebido como filha. Você com certeza se tornou parte da minha família Obrigada por absolutamente tudo Minha experiência fora do Brasil não teria sido a mesma se eu não tivesse morado com você durante esse ano Thank you for everything you did to me*

*Ao **Fox Chase Cancer Center**, por ser tão receptivo com estudantes estrangeiros. Agradeço a chance de ter trabalhado lá e ter sido tão bem recebida por todos.*

*À **Profa. Dra. Margie L. Clapper**, minha orientadora do período do Doutorado Sanduíche. Serei eternamente grata pela oportunidade dada, por acreditar em mim e fazer com que eu também acreditasse no meu potencial. Sua orientação foi extremamente importante para minha autoconfiança como cientista.*

*À **Wen-Chi, Lisa, Jing, Arlene, Esther, Kristen**, obrigada por tudo que fizeram por mim durante meu ano de estágio no exterior. Aprendi muito com todas vocês Sinto muitas saudades de trabalhar com essa equipe*

*Aos meus amigos do Fox Chase Cancer Center, **Daniela Araiza, Débora Vendramini, Daniela Di Marcantonio, Paula, Janusz, Ralph, Esteban** The best crew Thank you for being my family during my time in Philly. I miss you every day*

*Aos meus amigos do **PUB-Philly**, em especial **Fernanda e Rômulo**. Saibam que jamais esquecerei todos os momentos que compartilhamos juntos todas aquelas sextas-feiras de 2015 Todas aquelas risadas jamais serão esquecidas. Tenho muita saudade de vocês. Vocês serão*

*sempre especiais*

*À **Ali Borget**, pela amizade e excelente companhia*

*À **Prof. Dra. Edna Cukierman**, por ter disponibilizado seu laboratório no Fox Chase Cancer Center para os ensaios *in vitro*.*

*Por fim, agradeço:*

*Aos **animais de experimentação**, por suas vidas em prol do desenvolvimento da ciência. Todo meu respeito por esses seres*

*Aos **membros da banca**.*

*A **CAPES (PDSE 008192/2014-06)** e **FAPESP (2013/17600-0)**, pelo auxílio financeiro durante o período de Doutorado.*

*A todos que estiveram torcendo por essa conquista. Muito obrigada*

## RESUMO

O açaí (*Euterpe oleracea* Martius) é um fruto nativo da região amazônica, bastante consumido no Brasil e no mundo. Os efeitos benéficos de seu consumo já foram demonstrados anteriormente em diversos estudos *in vivo* e *in vitro*. O objetivo deste estudo foi avaliar os mecanismos de ação da ingestão de polpa de açaí (AP) liofilizada em um modelo de carcinogênese do cólon associado à colite em ratos e a ação da cianidina 3-rutinosídeo no ensaio de motilidade celular em células de adenocarcinoma de cólon RKO. Ratos Wistar machos foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos que receberam: (G1) dieta basal (n=20); (G2) dieta basal contendo 0,2% de NAC (N-acetilcisteína, um controle positivo) (n=15); (G3 e G4), dieta basal contendo 5,0% ou 7,5% de AP liofilizada, respectivamente (n=20 para cada grupo). Nas semanas 1 e 2, os ratos receberam 4 doses de 1,2-dimetilhidrazina (DMH, duas vezes por semana). Duas semanas após as administrações de DMH, foi induzida inflamação aguda utilizando ácido 2,4,6-trinitrobenzeno (TNBS). Na semana 3, foram introduzidas intervenções dietéticas. Os efeitos modificadores da cianidina 3-rutinosídeo (C3R, 25 e 50  $\mu\text{M}$ ) foram investigados na motilidade celular em células de adenocarcinoma humano RKO. Essa antocianina foi escolhida de acordo com os dados das análises de perfil de antocianinas realizadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Primeiramente, os resultados mostraram que C3R (25  $\mu\text{M}$ ), a principal antocianina identificada em AP liofilizada, tinha uma tendência na redução da motilidade das células RKO, conforme analisado pelo ensaio de motilidade celular. Em segundo lugar, a ingestão de AP liofilizada reduziu o número total de focos de criptas aberrantes (FCA) e a multiplicidade de FCA (criptas FCA 1-4 e criptas FCA > 10), proliferação de células tumorais e incidência de tumores com displasia de alto grau. Em terceiro lugar, a AP liofilizada modulou a expressão de seis genes, sendo cinco hiperexpressos (Akt3, Dlc1, Ffar2, Vegfd, Ppara) e um hipoexpresso (Mhs6) envolvidos em diferentes propriedades do câncer. Dessa forma, os resultados indicam que a ingestão de AP liofilizada apresenta atividade antitumoral no modelo de carcinogênese de cólon associada à colite em ratos. Além disso, esses resultados constatarem pela primeira vez a ação benéfica da ingestão polpa de liofilizada de açaí no modelo proposto a partir de análises macroscópicas, microscópicas e moleculares.

**Palavras-chave:** açaí liofilizado, carcinogênese do cólon, inflamação aguda, prevenção.

## ABSTRACT

Açaí (*Euterpe oleracea* Martius) is a native fruit of the Amazon region, widely consumed in Brazil and worldwide. The beneficial effects of its consumption have already been demonstrated in several *in vivo* and *in vitro* studies. The objectives of this study was to evaluate the protective mechanisms of lyophilized açaí pulp (AP) intake in a colon carcinogenesis model associated with colitis in rats and to analyze the effect of cyanidin 3-rutinoside in the cell motility assay in colon adenocarcinoma cells RKO. Male Wistar rats were randomly assigned to four groups that received: (G1) basal diet (n=20); (G2) basal diet containing 0.2% NAC (N-acetylcysteine, a chemopreventive control) (n=15); (G3 and G4), basal diet containing 5.0% or 7.5% of lyophilized AP, respectively (n=20). At weeks 1 and 2, rats received 4 doses of 1,2-dimethylhydrazine (DMH, twice a week). Two weeks after the administrations of DMH, acute inflammation was induced using 2,4,6-trinitrobenzene acid (TNBS). At week 3, dietary interventions were introduced. The cyanidin 3-rutinoside modifying effects (C3R, 25 and 50  $\mu$ M) were investigated in cell motility in human RKO adenocarcinoma cells. This cyanidin was chosen based on the data for the anthocyanin profile analysis performed by high performance liquid chromatography (HPLC). First, the results showed that C3R (25  $\mu$ M), the main anthocyanin identified in lyophilized AP, tended to reduce the motility of RKO cells, as analyzed by the cell motility assay. Second, ingestion of lyophilized AP reduced the total number of aberrant crypt foci (ACF) and the ACF multiplicity (ACF with 1-4 crypts and ACF > 10 crypts), tumor cell proliferation and incidence of tumors with high grade dysplasia. Third, lyophilized AP modulated the expression of six genes: five upregulated (Akt3, Dlc1, Ffar2, Vegfd, Ppara) and one downregulated (Msh6) involved in different cancer mechanisms of action. Thus, the results indicate that the ingestion of lyophilized AP shows antitumor activity in the colonic carcinogenesis model associated with colitis in rats. In addition, these results confirm, for the first time, the beneficial action of lyophilized açaí pulp in the proposed model based on macroscopic, microscopic and molecular analysis.

**Key words:** açaí fruit powder, colon carcinogenesis, acute inflammation, prevention.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### CAPÍTULO 1

<i>FIGURA 1 - AÇAIZEIRO E SEU FRUTO</i> .....	16
<i>FIGURA 2 - HISTÓRICO DA PRODUÇÃO BRASILEIRA</i> .....	18
<i>FIGURA 3 - ESTRUTURA QUÍMICA DAS PRINCIPAIS ANTOCIANINAS PRESENTES NO AÇAÍ</i> .....	26
<i>FIGURA 4 - INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE CÓLON NO BRASIL EM 2016</i> .....	28
<i>FIGURA 5 - INCIDÊNCIA DE NOVOS CASOS E MORTES NOS ESTADOS UNIDOS ENTRE 1975-2013</i> .....	29
<i>FIGURA 6 - MODELO PROPOSTO DA SEQUÊNCIA ADENOMA-CARCINOMA NO CRC</i> .....	30
<i>FIGURA 7 - CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES DE CÓLON DE ACORDO COM O TCGA (2013)</i> .....	30
<i>FIGURA 8 - VIA WNT CANÔNICA INATIVADA E ATIVADA</i> .....	33
<i>FIGURA 9 - VIA DO P53 E SEUS GENES ALVOS</i> .....	35
<i>FIGURA 10 - GANHOS DE FUNÇÃO DO P53 MUTANTE INTERAÇÃO COM OS “HALLMARKS” DO CÂNCER</i> .....	36
<i>FIGURA 11 – TERAPIA DO CÂNCER</i> .....	37
<i>FIGURA 12 - ILUSTRAÇÃO DEMONSTRANDO OS PROCESSOS DE HIPERMETILAÇÃO E HIPOMETILAÇÃO</i> .....	38
<i>FIGURA 13 - ESTRUTURA ATIVA E INATIVA DA CROMATINA</i> .....	39
<i>FIGURA 14 - DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL</i> .....	43
<i>FIGURA 15 - PROGRESSÃO DA CARCINOGENESE DE CÓLON ASSOCIADA À COLITE</i> .....	44
<i>FIGURA 16 - METABOLISMO DO DMH</i> .....	47
<i>FIGURA 17 – FCA COM 9 CRIPTAS ABERRANTES</i> .....	49

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 1

<i>TABELA 1 - PRINCIPAIS ESTUDOS IN VIVO SOBRE O EFEITO DO AÇAÍ E SEUS COMPOSTOS PRINCIPAIS .....</i>	<i>20</i>
<i>TABELA 2 - PRINCIPAIS ESTUDOS IN VITRO SOBRE O EFEITO DO AÇAÍ E SEUS COMPOSTOS PRINCIPAIS .....</i>	<i>22</i>
<i>TABELA 3 – CLASSIFICAÇÃO DOS POLIFENÓIS.....</i>	<i>24</i>
<i>TABELA 4 – TABELA INDICATIVA DE FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE CÓLON .....</i>	<i>28</i>



## SUMÁRIO

### Capítulo 1

<b>Revisão de Literatura</b> .....	<b>15</b>
1. O açaizeiro e o açaí.....	16
2. O açaí e sua composição química .....	23
2.1 Polifenóis .....	23
2.2 Quimioprevenção e antocianinas .....	24
3. Câncer de cólon .....	27
3.1 Epidemiologia e fatores de risco .....	27
3.2 Carcinogênese de cólon .....	29
3.3 Regulação genética do CRC.....	31
3.4 Regulação epigenética do CRC.....	37
4. Carcinogênese de cólon associado à colite .....	42
5. Modelos animais da carcinogênese química de cólon .....	46
6. Hipótese do trabalho .....	53
7. Referências .....	54
8. Objetivos .....	66

### Capítulo 2

<b>Artigo científico</b> .....	<b>68</b>
Figures .....	89
Tables .....	95
Supplementary data .....	100
References.....	108

<b>Anexos</b> .....	<b>118</b>
---------------------	------------

# *Capítulo I*

## ***Revisão de Literatura***

## 1. Açaizeiro e o açaí

O açaizeiro é uma palmeira de grande importância cultural, econômica e social na Região Norte do Brasil, sendo encontrada ao longo de rios, igarapés e áreas úmidas (Queiróz and Melém Junior, 2001). Essa palmeira, nativa da América do Sul, cresce principalmente no Brasil, Colômbia e Suriname (Schauss et al., 2006) e pode chegar a atingir até 30 metros de altura (Pedrozo et al., 2011). Pertence ao gênero *Euterpe* que tem aproximadamente 28 espécies, sendo as mais comuns *Euterpe oleracea*, *Euterpe edulis* e *Euterpe precatoria* (Yamaguchi et al., 2015).

O açaí, fruto do açaizeiro, é a sua parte mais importante economicamente. Devido a presença de múltiplos caules no açaizeiro, também passou a ser utilizado na indústria de processamento de palmito, em substituição ao palmito (*E. edulis* Mart), espécie de caule solitário que está sob risco de extinção (Oliveira et al., 2002). Esse fruto recebeu bastante atenção nos últimos anos, por ser considerado uma “super fruta” devido a suas potenciais propriedades benéficas para o organismo humano (Yamaguchi et al., 2015). É geralmente cultivado em regiões quentes e úmidas, com pequenas amplitudes térmicas e, quando maduro, apresenta cor violácea, é redondo e pesa em média 1,5 gramas (Schauss, 2010) (Figura 1).

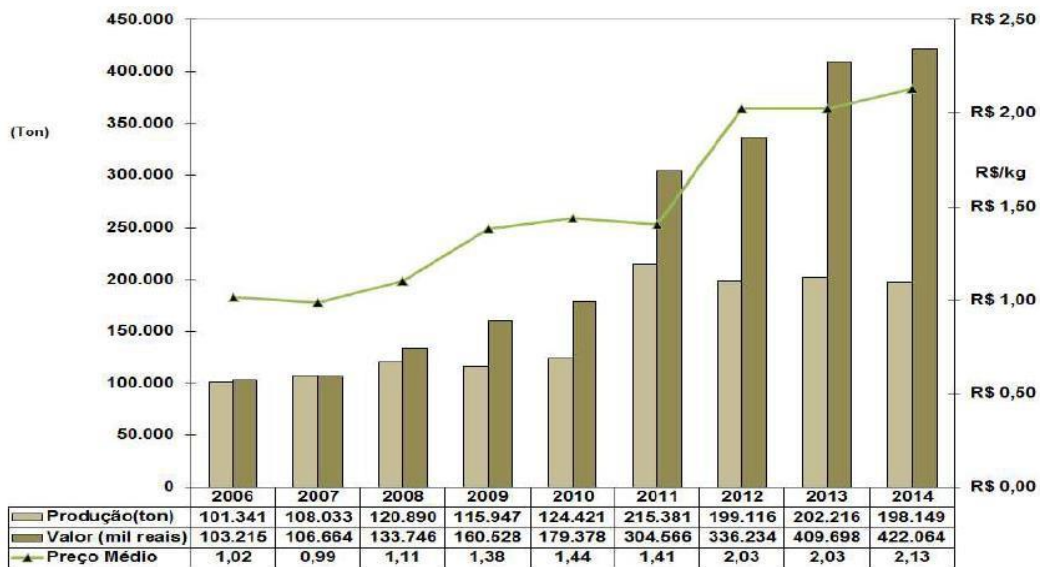


**Figura 1.** Açaizeiro e seu fruto. **A**, cultivo de açaí; **B**, inflorescência do açaizeiro; **C**, infrutescência do açaizeiro; **D**, açaí. Fotos: Oliveira et al., 2002.

A composição química da porção comestível e da polpa industrializada são bastante discrepantes, devido à grande variabilidade genética entre as variedades de açazeiro. Seu valor energético é determinado em grande parte pelos lipídios, visto que proteínas e açúcares totais apresentam baixas quantidades (Oliveira et al., 2002).

O aumento do consumo de açaí nas últimas décadas se deu principalmente devido a produção de bebidas enérgicas. Um estudo realizado recentemente avaliou a contribuição relativa de alimentos derivados de plantas consumidos mais comumente no Brasil e sua capacidade oxidante na dieta brasileira. Foi observado que o açaí é o terceiro alimento consumido pelos brasileiros com maior capacidade antioxidante (Torres e Farah, 2016). Outros estudos demonstrando sua capacidade antienvhecimento e presença de compostos bioativos aumentaram o interesse pelo consumo desse fruto. Além disso, o fruto passou a ser utilizado na indústria alimentícia, farmacêutica e cosmética, devido aos compostos antioxidantes benéficos à saúde (Yamaguchi et al., 2015).

A localização geográfica do Brasil e suas condições climáticas facilitam o cultivo de diversos frutos tropicais com excelente potencial econômico para o agronegócio. Essa produção nacional tem apresentado aumento expressivo na sua importância econômica em toda região do estuário amazônico nos últimos anos (CONAB, 2016). De acordo com o relatório do CONAB (Companhia Nacional de Abastecimento) para o período de 01-30/04/2016, o Pará foi o responsável por 54% da produção de açaí, seguido do Amazonas (33,6%), Maranhão (7%), Acre (2%), Amapá (1%), Rondônia e Roraima (0,9%) (Turini, 2016). Ainda de acordo com dados desse mesmo relatório, é possível observar que, embora a produção de açaí tenha estagnado entre 2012-2014, é possível observar um elevado crescimento do seu lucro médio, como mostra a Figura 2.



**Figura 2.** Histórico da Produção Brasileira (Fonte: IBGE. Elaboração: CONAB).

Além dessa grande importância econômica para o Brasil, estudos a respeito das propriedades biológicas desse fruto tem crescido no decorrer dos anos, aumentando o alcance na prospecção de novos alimentos funcionais (Paz et al., 2015). Diversos estudos *in vivo* e *in vitro* têm analisado o efeito do açaí e suas porções polifenólicas isoladas em diferentes situações experimentais. As Tabelas 1 e 2 trazem alguns dos estudos já realizados.

O estresse oxidativo refere-se à produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio nas células e em tecidos que não consegue ser neutralizada pelo sistema antioxidante (Hussain et al., 2016). A partir dos resultados obtidos nas Tabelas 1 e 2, pode-se sugerir que a ideia de que os antioxidantes presentes na dieta podem ser uma abordagem promissora para o aumento do sistema de defesa celular contra o estresse oxidativo e, conseqüentemente, passam a agir de forma protetora contra diversas doenças envolvidas com o estresse em questão (Pereira et al., 2016).

Além de todos os benefícios a saúde citados anteriormente, dois estudos em especial demonstraram o benefício do açaí e das antocianinas, polifenóis presentes nesse fruto, para o diagnóstico de doenças e o seu uso na biotecnologia. Em um deles, o açaí foi utilizado como uma alternativa para o contraste oral para ressonância magnética, se apresentando bastante eficiente, devido a seu alto conteúdo de Fe, Mn

e Cu (Córdova-Fraga, 2004). Já no outro estudo, as antocianinas foram utilizadas para aumentar a visualização de microestruturas durante cirurgia vitreoretinal (Peris, 2013).

**Tabela 1. Estudos *in vivo* sobre o efeito protetor do açaí e seus compostos principais.**

Fonte de açaí	Tratamento	Espécie	Efeito biológico	Referência
Suco de açaí	7 mL/Kg de peso corpóreo de suco de açaí	Humanos	Demonstrou a biodisponibilidade dos polifenóis do açaí (antocianinas) e seu efeito antioxidante no plasma	Mertens-Talcott et al., 2008.
Smoothie de açaí (Sambazon®)	100 g de açaí/dia durante 1 mês para paciente com sobrepeso	Humanos	Proteção contra a diabetes e hipercolesterolemia	Udani et al., 2011
Extrato da semente de açaí	Perfusão de 0,1-100 µg do extrato	Ratos	Efeito vasodilatador	Rocha et al., 2007
Polpa de açaí	Polpa de açaí (40% wt/vol) no tecido homogenado de córtex cerebral, cerebelo e hipocampo e indução de estresse oxidativo por H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ratos	Efeito positivo contra doenças neurodegenerativas	Spada et al., 2009
Polpa de açaí	2% de polpa seca de açaí suplementada na ração Indução da carcinogênese de	Ratos	Melhora do status antioxidante e efeito hipocolesterêmico	De Souza et al., 2010
Flocos liofilizado de açaí	esôfago com 3 injeções semanais por 5 semanas de MNBA (0.3 mg/kg	Ratos	Redução da carcinogênese de esôfago e dos níveis de algumas citocinas	Stoner et al., 2010
Polpa de açaí ( <i>spray dried</i> )	2,5 e 5% de açaí suplementado na ração convencional durante 24	Ratos	Atenuação do desenvolvimento da carcinogênese química de cólon	Fragoso et al., 2013



Polpa de açai	2g/dia de açai via gavagem durante 6 semanas	Ratos	Redução do dano hepático	Pereira et al., 2016
Extrato preparado a partir da fruta	Extrato fresco de açai (80 mL) por 12 semanas a vontade	Coelhos	Efeito protetor contra o processo de aterosclerose	Feio et al., 2012
Extrato da semente de açai	Exposição a 100 mg de extrato de açai em cigarros durante 60 dias	Camundongos	Proteção contra o enfisema pulmonar, sugerindo a adição de açai aos cigarros para redução dos efeitos maléficos do fumo	De Moura et al., 2011
Extrato de semente de açai	300 mg/Kg/dia via oral	Camundongos	Proteção do açai contra a inflamação pulmonar aguda	Moura et al., 2012
Polpa de açai ( <i>spray dried</i> )	2,5 e 5% de açai suplementado na ração convencional durante 10 semanas	Camundongos	Inibição da carcinogênese química de bexiga	Fragoso et al., 2012
Suco de açai	Administração 10 µl/g de peso corpóreo via gavagem, uma vez ao dia, durante 4 dias	Camundongos	Proteção contra as convulsões e o estresse oxidativo derivado delas	Souza-Monteiro et al., 2015
Polpa de açai ( <i>spray dried</i> )	2,5 e 5% de açai suplementado na ração convencional durante 4 semanas	Camundongos	Aumento da GSH total e atenuação do dano ao DNA e desenvolvimento de lesões pré-neoplásica no cólon	Romualdo et al., 2015
Polpa de açai ( <i>spray dried</i> )	2,5 e 5% de açai suplementado na ração convencional durante 4 semanas	Camundongos	Efeito protetor contra a carcinogênese de cólon associada à colite no modelo de AOM/DSS	Choi et al., 2016

**Tabela 2. Estudos *in vitro* sobre o efeito protetor do açaí e seus compostos principais.**

Fonte de açaí	Tratamento	Amostra utilizada	Efeito biológico	Referência
Smoothie com diversos frutos ricos em antioxidantes (MonaVie®)	Diluições seriadas do smoothie	PMN e eritrócitos humanos	Proteção contra o estresse oxidativo, redução na produção de ROS e migração celular	Ensen et al., 2008
Frações polifenólicas presentes no açaí	Células tratadas com 0,5-10 µg de cianidina 3-glicosídeo e cianidina 3-rutinosídeo	HT-29	Redução da proliferação celular	Pacheco-Palencia et al., 2010
Compostos específicos extraído do açaí	20 µg/mL dos compostos	MCF-7	Efeito citoprotetor contra o estresse induzido por H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Chin et al., 2008
Extrato de açaí	25-100 µg/mL do extrato de açaí	RAW 264.7	Inibição da diferenciação de osteoclastos e atividade pela modulação da expressão de citocinas	Brito et al., 2016
Extrato liofilizado de açaí	0,001–1000 µg/mL em diferentes períodos de incubação (24, 48 e 72h)	SH-SY5Y	Aumento da expressão de proteínas do complexo mitocondrial e redução da produção de EROs (candidato potencial para o desenvolvimento de drogas para o tratamento da bipolaridade)	De Souza Machado et al., 2016
Extrato de açaí	0,1 µg/mL	Astrócitos	Atenuação do estresse oxidativo induzido pelo Manganês	Santos et al., 2014
Extrato polifenólico de açaí	5–20 mg/L	SW-480	Aumento da atividade pró-apoptótica	Dias et al., 2014
Extrato da casca, semente e fruto total	10, 20 e 40 µg/mL durante 24 e 48h	MCF-7	Efeito antitumoral	Silva et al., 2014